

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-187598

⑬ Int. Cl. 1

B 30	B 11/08
// B 05	D 1/04
B 29	C 33/58 43/32

識別記号

厅内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月15日

E-7415-4E
Z-7180-4F
8415-4F
7639-4F

審査請求 未請求 発明の数 3 (全 10 頁)

⑭ 発明の名称 成形物の改善された製造方法

⑮ 特願 昭61-293341

⑯ 出願 昭61(1986)12月9日

優先権主張

⑰ 1985年12月10日 ⑯ イギリス(GB) ⑯ 8530365

⑰ 発明者

ジョン ニコラス ス イギリス国ビーエイ2 6デイエツクス、バス、クレバ
タンフォース ートン ダウン ロード、ビーチ ビュー 2

⑯ 出願人

ユニバーシティ オブ イギリス国ビーエイ2 7エイワイ、バス、クレバートン
バス ダウン(番地なし)

⑯ 代理人

弁理士 浅村 皓 外2名

明細書の添付(内容に変更なし)
明細書

1. 発明の名称

成形物の改善された製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 粉末状ダイ離型剤を使用し、そして粉末または顆粒をダイ内で圧縮することにより成形物を製造する方法であつて、離型剤粒子を電気的に帯電させ、この帯電粒子を成形粉より先にダイに供給することを特徴とする成形物の製造方法。
- (2) 異型剤がステアリン酸マグネシウムである特許請求の範囲第1項に記載の方法。
- (3) 成形物が医薬用錠剤である特許請求の範囲第1項または第2項に記載の方法。
- (4) 異型剤粒子の帯電をコロナ放電装置を用いて行なう特許請求の範囲第1項～第3項のいづれか一項に記載の方法。
- (5) 異型剤粒子を摩擦電気的に帯電させる特許請求の範囲第1項～第3項のいづれか一項に記載の方法。
- (6) 異型剤粒子を1～100 kVの電位に帯電さ

せる特許請求の範囲第1項～第5項のいづれか一項に記載の方法。

(7) 異型剤を成形組成物に使用される賦形剤の一部と混合する特許請求の範囲第1項～第6項のいづれか一項に記載の方法。

(8) 特許請求の範囲第1項～第7項のいづれか一項に記載の方法によつて得られる成形物。

(9) 粉末または顆粒をダイ内で圧縮することにより成形物を製造するための装置であつて、粉末状離型剤をダイに供給する第一供給路、粉末状離型剤の後に、成形粉をダイに供給する第二供給路およびダイの電位を粉末状離型剤の電位とは異なる予め定められた数値に保持するための手段を包含する装置。

(10) ダイの電位が大地電位に保持されている特許請求の範囲第9項に記載の装置。

3. 発明の詳細な説明

本発明は粉末または顆粒の圧縮により製造される成形物、特に錠剤に関する。

医薬錠剤は通常、活性成分および賦形剤を含む

粉末をダイ内の2個のパンチ間で即座的に圧縮することにより製造される。圧縮力は上方のパンチまたは上方および下方の両方のパンチのどちらかにより供給されるが、どちらの場合も、適用した力の全部が粉末の圧縮に転移されない。適用した力の幾分かは熱および音エネルギーとして失なわれるが、大部分は圧倒的なダイ壁摩擦により吸収される。これらの摩擦力は時には、錠剤を一体に圧縮するに充分に大きいが、他の場合には、錠剤の外観を許容できないものとする。たとえば錠剤はかけたり、キャッピングを生じたり、あるいは重層し、これらをさらに処理することを不可能にする。

これらの問題を克服するために、錠剤形成または成形しようとする粉末または顆粒に、離型剤、特にステアリン酸マグネシウムを、通常0.25～1重量%の割合で配合する手段が慣用されている。ステアリン酸マグネシウムは最も効果的な離型剤の一つであり、また粉末がパンチ表面およびパンチ壁に粘着するのを防止する粘着防止剤とし

ン酸マグネシウムは錠剤混合物全体に配合されるので、離型剤被覆物が顆粒または粒子の大部分の周囲に形成される結果になる。これは離型剤が金属と粒子表面との界面にだけ必要とされるので非効率的である。また、離型剤-賦形剤および離型剤-活性成分接触は貧弱な結合をもたらし、生成される錠剤の機械的強度を重大に弱めるので望ましくない。

本発明により、初めて離型剤を電気的に帯電させ、帯電した離型剤を、圧縮しようとする粉末または顆粒のダイへの供給の前に、ダイに供給することにより、前記問題が解消でき、改善された成形物、特に錠剤を得ることができることが見い出された。

従つて、本発明は粉末または顆粒のダイにおける圧縮により成形物を製造する方法であつて、粉末状ダイ離型剤を使用する方法において、離型剤粒子を電気的に帯電させ、帯電した粒子を成形物の供給前に、ダイに供給する改善された方法を提供する。この方法において、離型剤は金属と成形

て作用することが見い出されている。しかしながら、安息香酸の塩およびポリエチレン グリコールのような別種の粉末離型剤も使用できる。

しかしながら、ステアリン酸マグネシウムの使用は多くの問題を、特に医薬錠剤およびまたその他の成形物の製造において、もたらす。主要問題には次の問題がある：

(a)これは極めて疎水性粉末であるので、薬物の生物利用性に有害な作用を及ぼすことがありおよび錠剤が溶解する水のガラス上に表面フィルムまたは浮かすを生じるので可溶性錠剤において望ましくない。

(b)錠剤組成物のその他の成分中にステアリン酸マグネシウムを配合するため使用される混合時間が制約を受け、生成される錠剤の物理機能性に影響することがある。たとえば混合が僅かに過度になると、錠剤の強度が重大に減少され、錠剤を完全に崩壊させるキャッピングまたは重層を生じさせことがある。

(c)他の粉末状錠剤離型剤と共に、ステアリ

粉との間の界面の要求される場所だけに実質的に供給される。

離型剤粒子は正または負に帯電させることができ、静電荷も一時的に付与することも含まれるが電気的電荷を付与することができる。

有利には、成形物は医薬錠剤であり、そして離型剤はステアリン酸マグネシウムである。以下の記載において、ダイ離型剤として他の物質も使用できるが、離型剤としてステアリン酸マグネシウムを引用して説明する。

ステアリン酸マグネシウム粒子の帯電はコロナ放電装置またはその他のこのような帯電系を用いて実施できる。別法として、たとえば粒子を急速にノズルに通して供給することにより、粒子を摩擦電気的に帯電させることもできる。好ましくはステアリン酸マグネシウム粒子は1～200 kVの範囲の電位に帯電させる。

ステアリン酸マグネシウムは、これを静電的に帯電させ、そしてダイに供給する前に、賦形剤または担体、たとえば微結晶セルロース、乳糖また

はアンパンの一部分と混合すると都合が良い。ステアリン酸マグネシウムと賦形剤との混合時間に制限はなく、実際に、過度の混合も有利であることがある。これに対して、前記したように、ステアリン酸マグネシウムを成形または錠剤組成物の全体に混合する場合は混合時間は臨界的である。

本発明の方法においては、かなり低量でステアリン酸マグネシウムを使用し、たとえば既知で慣用の成形方法において使用される量のはば百分の一の量で使用する。ステアリン酸マグネシウムは本発明で用いられる賦形剤との混合物の約0.25～1.0重量%、好ましくは0.5重量%であることができる。

少量の表面活性剤、たとえば2～5重量%のラウリル硫酸マグネシウムをステアリン酸マグネシウムと賦形剤との混合物に配合できる。これは水溶性または泡起性医薬錠剤の場合に、特に有利であり、浮きかすを含有しない完全に透明な溶液が得られる。滑剤もまたステアリン酸マグネシウム～賦形剤混合物に添加できるが、これはさらに通

常、医薬錠剤の場合には、活性成分を含有する主成形粉中に配合する。

本発明の方法において、ステアリン酸マグネシウムと賦形剤との粉末混合物は乾燥粉末を静電的に帯電させる装置のホッパー中に装入できる。図面を引用して以後にさらに詳細に説明するように、この帯電装置からのスプレーノズルは静電的に帯電した粒子の微粉層が回転プレスのダイ用に特別に設計されている供給装置の前面部に向けられて(粒子は)いるように配置することができる。帯電した粒子に最も近い、上方および下方錠剤パンチ面および露出しているダイ壁を含むアース接地した金属表面に引き付けられる。離型剤粉末(ステアリン酸マグネシウムおよび賦形剤)の供給速度および帯電用電流および電圧は指定組成物の最適の離型が達成されるように調節できる。

医薬錠剤の圧縮は通常、回転プレス、たとえば Manesty B3B で行なわれるが、本発明の方法はまた単独パンチ機でも実施できる。

本発明の方法は既知で慣用の方法により生成さ

れたものに比較して、実質的に強く、たとえば2倍強く、しかも匹敵しうる溶解速度を有する成形物、特に医薬錠剤を製造できる。すなわち、同一圧潰強さを有する場合に、本発明の方法により生成された錠剤は慣用の方法で生成された錠剤よりも迅速な溶解速度を有する。さらにまた、大昔のステアリン酸マグネシウムが錠剤内部に存在していないという観点から、これらの錠剤は、特に低溶解性医薬の場合に、改善された生物利用性を有する。

本発明はまた、本発明の方法により得られ、非常に低い離型剤含有量を有する成形物、特に医薬錠剤を提供する。

本発明はまた、粉末または顆粒をダイで圧縮することにより成形物を製造するための装置を提供し、本発明による装置は粉末状離型剤をダイに供給するための第一供給路、粉末状離型剤の後で、成形粉をダイに供給するための第二供給路およびダイの電位を粉末状離型剤の電位とは異なる予め定められた値に保持するための手段を包含する。

好ましくは、ダイの電位は大地電位に保持する。離型剤粒子は電気的に帯電させる。前記したように、離型剤粒子には永久電荷を付与することもできるが、一時的な静電荷を付与すると好ましい。従つて、本発明による装置は好ましくは、離型剤に静電荷を付与するための手段をさらに包含し、この電荷付与手段はコロナ帯電装置を含むことができる。

電荷付与手段は好ましくは第一供給路と組合せる。このようにして、離型剤粒子をこれらがダイに到達する直前に帯電させることができる。

一例として、回転プレスおよび成る方法を使用する本発明の離型を添付した図面を引用して説明する。

第1図は回転プレスの図解式断面図である。

第1A図は本発明により製造された錠剤および慣用の技法により製造された錠剤の強度を示す棒グラフである。

第2図および第3図は慣用の技法により得られた錠剤および本発明により製造された錠剤のスペ

クトル分析図である。

第4図は実験室で使用された本発明を用いる回転プレスの透視面図である。

そして、第5図は回転プレス上に据付けられた静電式乾燥粉末スプレーノズルの透視面図である。

図面に示されている回転プレスは最も代表的な完全に慣用のものである。従つて、このプレスはその中心軸の周囲を回転するよう据付けられた円形ダイテーブル1を有する。複数個のダイ2がテーブル1に配置されている。各ダイの上の相対位置に組合せの上方パンチ3があり、上方パンチ3は上方パンチホルダー4でダイ中におよびダイから離れてスライド移動するよう設置されており、ダイテーブル1と回転に關して調整されている。同様に、各ダイの下の相対位置に組合せの下方パンチ5があり、これは下方パンチホルダー6でダイ中におよびダイから離れてスライド移動するよう設置されており、ダイテーブル1と回転に關して調整されている。各上方パンチ3はその上端にカム従動筋7を有し、同様に各下方

パンチ5はその下端にカム従動筋8を有する。カム従動筋7は不動に固定されている上方カム軌道9で静止しており、他方カム従動筋8は不動に固定されている下方カム軌道10で静止している。ダイテーブル1、ダイ2、パンチ3、5およびパンチホルダー4、6は金属製である。

下方カム軌道10はランプ11(この高さはねじ調節できる)により1つの位置で中断され、そしてもう1つの位置で突出ノブ12(これはまだねじ調節できる)により中断されている。

一对の圧縮ロール13がまた上方および下方カム軌道10および11と組合されている。

このプレスは乾剤形成しようとする粉末または顆粒を供給するための主要ホッパー14を有する。慣用の配置では、この粉末は離型剤を含有しているが、配載の装置では、これは不要である。ホッパー14はダイテーブル1のすぐそばに移動性パドルを具備した不動に固定されている供給フレームまたは押込式供給装置15に繋ながつている出口を有する。フレーム15の基台はダイテーブ

11

ル1の頂上部に直接隣接しており、隔壁からダイ2に粉末または顆粒を通過させることを可能にする装置を有する。

不動のプレード16をダイ2から逸散する過剰の粉末または顆粒の排出用に配置する。

この装置はフレーム15に隣接している、部分的に絶縁性材料から作られた、補助供給フレーム17を有する点で慣用の回転プレスと異なつてゐる。この補助供給フレームにはここに記載されているコロナ帯電装置18および供給路からの静電的に帯電した離型剤粉末の噴霧物が供給される。

部品18は粉末ホッパー19を有し、ここに混合物20を供給する。ホッパー19は出口21を有し、これは導管22の一端に連結している。圧縮空気用の入口23を出口21に隣接して導管22を用意する。導管22の他の一端はコロナ帯電および噴霧ヘッド25に連結する。噴霧ヘッド25はその中心に導電性スパイク26を具備する出口ノズル24を有する。スパイク26は高圧31(第1図には示されていないが、第4図には

12

示されている)に、導電性ゲルを含有する1個または2個以上の導管27を介して電気的に連結されている。

記載のコロナ帯電装置はそれ自体は新規な装置ではなく、このような装置は英國においてVioletatic Coatings社から販売されている。

このプレスを操作するには、一緒になつて共同装置を形成しているダイテーブル1および上方および下方パンチホルダー4、6を図示されているように、左から右の方向に回転させる。展開図である図面において、図の右側端が左側端と接合していることは明白であろう。

ホッパー19内の離型剤粉末はホッパーの出口21に落ち、入口23を通して導入される圧縮空気により導管22に沿つて落下していく。粉末はこのようにしてヘッド25に送られ、ノズル24からスパイク26の周囲に噴出される。スパイク26は1~100kVの範囲、好ましくは60kVの電位に保持し、この結果として、ノズル24の領域の空気が帯電し、この電荷(これは正または

負であることができる)が噴霧される粉末に転移される。

ダイ テーブル1、ダイ2、パンチ3、5およびパンチ ホルダー4、6は全部、導電性材料から作られており、金組立装置は大地電位に保持する。これにより、ノズル24から噴出された粉末はプレスの上方および下方パンチ3、5およびプレスダイ2の嵩出している部分の作業面を含む、隣接のアース接地された表面に引き付けられる。絕縁材料から作られている補助供給フレーム17はこの粉末を引き付けない。

離型剤被覆物を受け入れた後に、組合せ上方パンチ3および下方パンチ5を有する特定のダイ2を供給フレーム15のすぐ下の位置まで動かし、ここでダイに粉末を充填する。ダイがこの位置に移動するに従つて、カム従動筋8はカム軌道を下方方向にすべり落ちて移動し、かくして下方パンチ5がダイ中に突き当り、ダイはほとんど完全に粉末で充填される。カム従動筋8は次いでランプ11に到達し、それによりダイから排出する粉末

15

しながら、1~100kVおよび1~100mAの範囲の別の帯電状態も充分であることがある。

次例は本発明を説明するものである、部およびパーセント(%)は重量による。

例 1

次の成分を混合することにより錠剤成形粉を調製する:

タブレットース (Tablettose)	99部
サリチル酸	1部

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する:

ステアリン酸マグネシウム	1部
タブレットース	99部

タブレットースは直接圧縮用乳糖の商品名である。

本発明の方法に従い、先ず離型剤組成物に前記したとおりにして電荷を付与し、次いで帯電した離型剤組成物を、錠剤成形粉より前に、回転プレスのダイに供給する。

例 2

を上方に移動させる。カム従動筋8はランプ11の頂上部にあるが、ブレード16がダイの上からの過剰の粉末をこすり落す。その様、下方パンチ5は、カム従動筋7がカム軌道9に戻るに従い降下し、そして上方パンチ3はカム従動筋7が傾斜した上方カム軌道9にすべりおりるにつれて落下する。上方および下方パンチ3、5は圧縮ローラー13により最終的に一緒になつて力を与え、粉末をダイ内で圧縮し、錠剤が形成される。次いで、上方パンチ3が上げられ、下方パンチ5はまた、錠剤がダイテーブル2と同高になり、錠剤が補助供給フレーム17のすぐ上流の壁により採集器(図示されていない)中に押し出されるまで上昇する。この操作サイクルを反復する。

ノズル24のダイおよびパンチに対する位置に限界はないが、好ましい位置は実験により容易に決定でき、同様に最良の帯電状態は実験により決定できる。帯電は60kVの電位に保持されているスパイク26により成功確に達成され、この場合のスパイクを通る電流は50mAである。しか

16

次の成分を混合することにより錠剤成形粉を調製する:

タブレットース	99部
サリチル酸	1部

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する:

ステアリン酸マグネシウム	0.5部
タブレットース	99.5部

例1に記載の方法により錠剤を製造する。

例1および2で得られた錠剤の引張強さ、すなわち錠剤の機械的崩壊に対する耐性の尺度を第1A図に、例1および2と同一のダイ壁パーセントのステアリン酸マグネシウムを用いて慣用の方法で製造された錠剤の強度と比較して示す。

第1A図は棒グラフの形であり、各棒には1、2、3および4の記号が付けられている。棒3および4は例1および2と同一のダイ壁パーセントのステアリン酸マグネシウムを使用して慣用の方法により製造された錠剤の強度を示している。各棒グラフの頂上部の記号「I」はほぼ平均で95%

の信頼限界を示している。棒グラフの「Y」軸は錠剤が耐えた崩壊力をニュートン単位で示す。

タブレットース95部に対してステアリン酸マグネシウム5部を用いる離型剤組成物を使用して例1を行なう。この組成物による錠剤は40N以下の崩壊力に耐える。

例 3

ファスト フロ (Fast flo) 100部から錠剤成形粉を作る。

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する：

ステアリン酸マグネシウム	1部
ファスト フロ	99部

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

ファスト フロは直接圧縮用乳糖の商品名である。

例 4

ファスト フロ 100部から成形粉を作る。

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する：

19

マグネシウムを可溶化するに十分な固体表面活性剤として包含させる。従つて、この組成物は水に溶解して清明な溶液を生成する錠剤の製造に適している。所望により、一組の泡起剤を成形粉に配合して、錠剤が溶解すると泡起溶液を生成することができる。

例 7

アビセル (Avicel) PH 101 50部をミクロタル (Microtal) 50部と混合することにより錠剤成形粉を調製する。

ステアリン酸マグネシウム2部をアビセル PH 101 98部と混合することにより離型剤組成物を調製する。

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

アビセルは直接圧縮用α-セルロースの商品名であり、そしてミクロタルは直接圧縮用シロ糖の商品名である。

例 8

アビセル PH 101 100部から錠剤成形粉を作る。

ステアリン酸マグネシウム	0.5部
--------------	------

ファスト フロ	99.5部
---------	-------

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

例 5

ファスト フロ 100部から錠剤成形粉を作る。

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する：

ステアリン酸マグネシウム	0.25部
ファスト フロ	99.75部

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

例 6

ファスト フロ 100部から錠剤成形粉を作る。

次の成分を混合することにより離型剤組成物を調製する：

ステアリン酸マグネシウム	0.5部
ラクリル硫酸マグネシウム	5.0部および

ファスト フロ	94.5部
---------	-------

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

これは錠剤を適当に離型させる。ラクリル硫酸マグネシウムは錠剤が溶解した時にステアリン酸

20

ステアリン酸マグネシウム1部をアビセル PH 101 98部と混合することにより離型剤組成物を調製する。

錠剤は例1に記載の方法により製造する。

前記例で得られた錠剤は500mg錠剤中に、多分5マイクログラムより少ないステアリン酸マグネシウムに相当する痕跡量のステアリン酸マグネシウムを含有するだけである。これに比較して、慣用の圧縮成形法により製造された500mg錠剤中には1%レベルに相当する5000マイクログラムのステアリン酸マグネシウムが含まれている。

第2図および第3図はこの点を示している。各図は錠剤の表面のスペクトル分析から得られたグラフを示している。第3図には慣用の離型技法により製造された四種の錠剤A1～A4についての結果が示されており、各場合にステアリン酸マグネシウムの存在を示す明白なピークが見られる。これに対して、第2図には本発明の方法により製造された四種の錠剤B1～B4についての結果が示されており、各場合に、明白なピークは全く見

られない。これはステアリン酸マグネシウムの量が充分に低く、ピークが一般的背景ノイズにより失なわれていることを示している。

錠剤形成模の近くに帯電装置が設置されている例が第4図に示されており、この図面の番号は第1図の記号と同一である。図示されている配管は実験室試験で使用されたものである。

上方および下方パンチへの難型剤組成物の適用および改良静電型乾燥粉末噴霧壁を用いるダイ盤が第5図に示されており、この図面の記号は第1図の記号と同一である。

4. 図面の簡単な説明

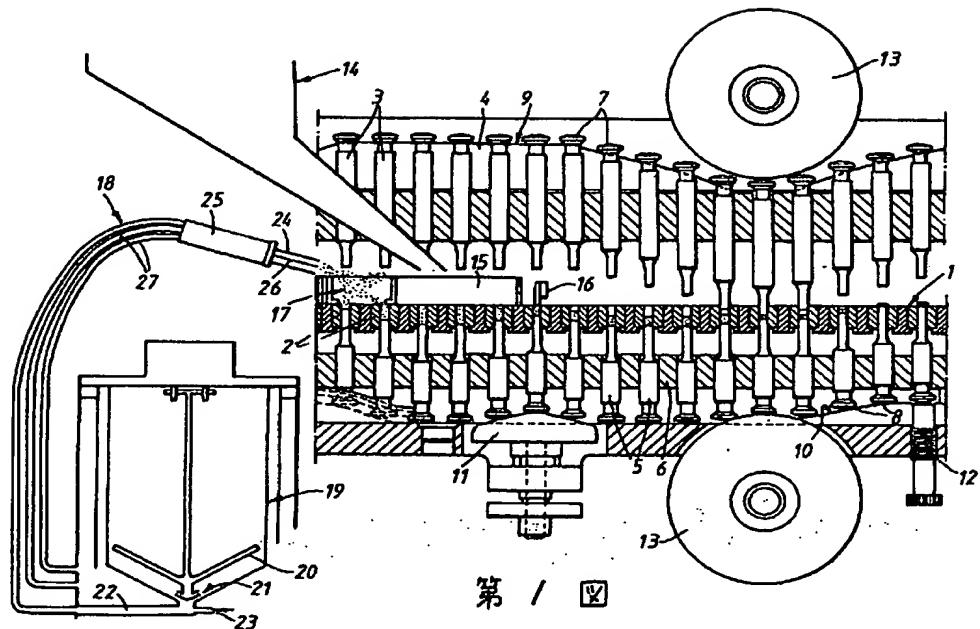
第1図は回転プレスの図解式展開図であり、第1A図は本発明および慣用の技法による錠剤の強度を示すグラフであり、第2図および第3図は本発明および慣用の技法による錠剤のスペクトル分析を示すものであり、第4図は本発明による実験室規模の回転プレスの透視図であり、そして第5図は回転プレス上に配置された静電式乾燥粉末噴霧ノズルの透視図である。

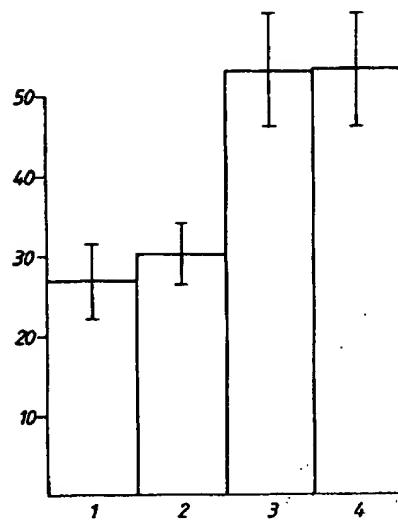
1…ダイテーブル； 2…ダイ； 3…上方パンチ； 4…上方パンチホールダー； 5…下方パンチ； 6…下方パンチホールダー； 7および8…カム従動筋； 9および10…カム軌道； 11…ランプ； 12…排出ノブ； 13…圧縮ロール； 14…主要ホッパー； 15…パドル； 16…ブレード； 17…補助供給フレーム； 18…部品； 19…粉末ホッパー； 20…ミキサー； 21…出口； 22…導管； 23…入口； 24…出口ノズル； 25…噴霧ヘッド； 26…スパイク； 27…導管。

代理人 沢村 譲

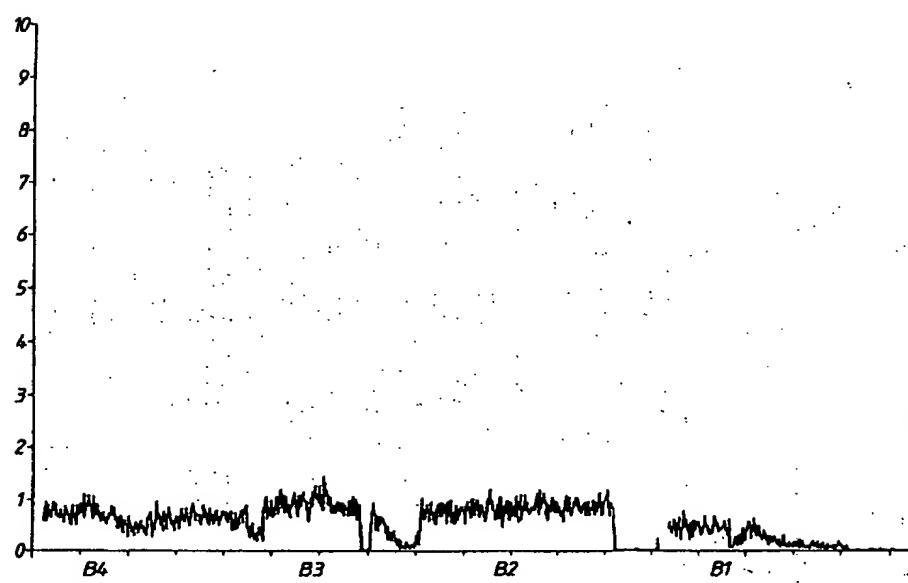
2 3

2 4

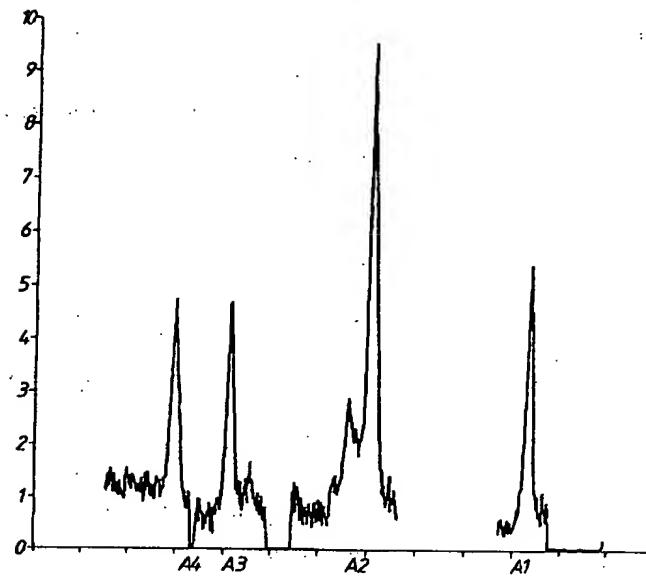




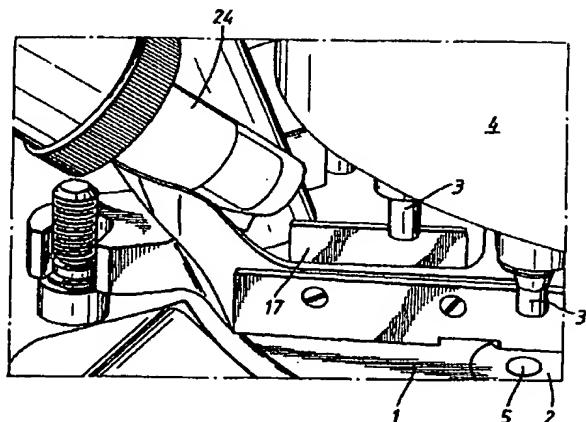
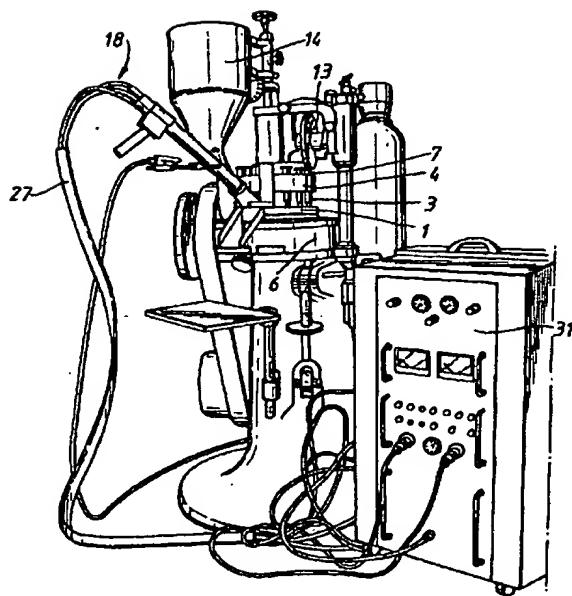
第 1A 図



第 2 図



第3図



第4図

第5図

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 62 年 2 月 6 日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和 61 年特許第 293341 号

2. 発明の名称

成形物の改善された製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 氏 名 ユニバーシティ オブ パス

4. 代理人

居 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新 大 手 町 ビ ル デ ン グ 3 3 1
電 話 (211) 3 6 5 1 (代 表)

氏 名 (6669) 浅 村 皓



5. 補正命令の日付

昭 和 年 月 日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明 紹 書



8. 補正の内容 別紙のとおり

明 紹 書 の 附 書 (内 容 に 変 更 な し)

(1) 明 紹 書 第 6 頁 第 5 行 の 「電 気 的 電 荷」 を 「エ
レクト レッ ト 電 荷」 に 訂 正 す る。

特開昭62-187598 (10)

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 62 年 2 月 12 日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和 61 年特許第 293341 号

2. 発明の名称

成形物の改善された製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 氏 名 ユニバーシティ オブ パス

4. 代理人

居 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新 大 手 町 ビ ル デ ン グ 3 3 1
電 話 (211) 3 6 5 1 (代 表)

氏 名 (6669) 浅 村 皓



5. 補正命令の日付

昭 和 年 月 日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明 紹 書 の 発明 の 詳 紹 な 説 明 の 案



8. 補正の内容 別紙のとおり